



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 38 800 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 33/00
A 61 K 9/127

⑳ Aktenzeichen: 199 38 800.8
㉔ Anmeldetag: 16. 8. 1999
㉕ Offenlegungstag: 22. 2. 2001

DE 199 38 800 A 1

㉑ Anmelder:
Hübner, Stefan, 30625 Hannover, DE

㉒ Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Medizinisches Präparat zur Verabreichung flüchtiger Stoffe
⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein neues Präparat zur Applikation von flüchtigen Stoffen, das einen Penetrationsverstärker enthält. Das Präparat dient der nicht-invasiven Applikation dieser Stoffe, insbesondere durch Permeationshindernisse wie die Haut.

DE 199 38 800 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Präparat zur Applikation von flüchtigen Stoffen, das einen Penetrationsverstärker enthält. Das Präparat dient der nicht-invasiven Applikation dieser Stoffe, insbesondere durch Permeationshindernisse wie die Haut.

Flüchtige Stoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Stoffe, die in unter Anwendungsbedingungen in reiner Form oder in Gemischen als Gas bzw. Dampf vorkommen können. Dazu gehören insbesondere Gase wie Wasserstoff, Helium, Stickstoff, Sauerstoff, Ozon, Fluor, Neon, Chlor, Brom, Argon, Krypton, Xenon, Radon, Stickoxide (insbesondere Stickstoffmonoxid). Auch Inhalationsnarkotika wie Halotan, Chloroform, Diethylether, Methoxyfluran, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Divinylother, Ethran, Xenon, Lachgas. Radioaktive Gase und Dämpfe. Insbesondere gehören dazu solche Stoffe, deren Siedepunkt bei Normalbedingungen unter 100°C liegt, insbesondere unter 80°C, insbesondere unter 60°C, insbesondere unter 40°C, insbesondere unter 25°C.

Penetrationsverstärker im Sinne der vorliegenden Erfindung sind solche Stoffe oder Präparate, welche den Transport anderer Stoffe über Barrieren und Konstriktionen, insbesondere Permeationshindernisse fördern. Zu den Permeationshindernissen zählen insbesondere Häute und dergleichen, insbesondere menschliche, tierische und pflanzliche Hautschichten, insbesondere Dermis, Schleimhäute, Organe sowie kutikuläre Wachsschichten bei Pflanzen. Zu den Penetrationsverstärkern zählen Lösungsmittel und Tenside sowie Präparate, die amphiphile Stoffe (insbesondere Lipide) und/oder randaktive Substanzen enthalten. Für die Begriffe "Lipide" und "randaktive Substanzen" gelten die Definitionen in DE 41 07 153. Zu den Penetrationsverstärkern zählen insbesondere andere Flüssigkeitströpfchen; die mit einer membranartigen Hüllen umgeben sind, wie beispielsweise Transfersomen (DE 41 07 152, DE 41 07 153 und DE 44 47 287, EP 475160 und WO 9203122).

Aus dem Stand der Technik sind eine Vielzahl flüchtiger Stoffe, insbesondere Gasen, bekannt, die eine pharmakologische Wirksamkeit entfalten können. Von besonderem Interesse sind hierbei Edelgase, speziell Xenon mit seinen Isotopen. Xenon ist als Narkosemittel in der Human- und Tiermedizin anderen Mitteln sowohl medizinisch als auch ökologisch in vielerlei Hinsicht überlegen. Weil jedoch die Behandlung mit einem Gas technisch aufwendig ist, und Xenon außerdem sehr teuer ist, konnte es sich bisher nicht als Mittel der Wahl etablieren. Des weiteren sind aus der Literatur z. B. ozonhaltige Präparate (DE 41 00 782), Präparate die radioaktiver Gase enthalten (DE 16 67 926) und sauerstoffhaltige Präparate (DE 39 40 389) für den Einsatz bei Mensch und Tier bekannt.

Bei Pflanzen können Gase (z. B. Stickstoff) zur Ertragssteigerung, zum Pflanzenschutz und zur Wachstumssteuerung eingesetzt werden. Dazu werden die Gase in die Atmosphäre von Treibhäusern abgegeben, in denen die Pflanzen wachsen.

Zur Applikation der Gase kommen vor allem Inhalation, Injektion und Infusion zum Einsatz. Die Inhalation wird bevorzugt zur Verabreichung von Narkosegasen verwendet. Dies ist jedoch mit einem erheblichen technischen Aufwand verbunden. Darüber hinaus wird die dabei verwendete Atemmaske vom Patienten oft als äußerst unangenehm empfunden. Hinzu kommt der hohe Verbrauch an Narkosegas, was im Falle von Xenon zu sehr hohen Kosten führt. Bisherige Lösungsansätze hierzu konzentrieren sich auf eine Rückgewinnung des Gases aus einem geschlossenen Beatmungs- und Gaskreislauf (EP 0864328), und auf die alterna-

tive Verabreichung Xenon-haltiger Injektions- bzw. Infusionslösungen (EP 0864329).

Zur intravenösen Injektion oder Infusion von Gasen werden diese gewöhnlich in einer wäßrigen Phase (z. B. Kochsalzlösung) gelöst. US 5334381 beschreibt ein Verfahren um Gas in Liposomen einzuschließen. Bei lipophilen Gasen wird in EP 0864329 vorgeschlagen, diese an Fette zu binden, die z. B. in Form von Liposomen in wäßriger Lösung suspendiert sind.

Des weiteren sind aus dem Stand der Technik sogenannte Transfersomen bekannt (DE 41 07 152, DE 41 07 153 und DE 44 47 287). Sie dienen der nicht-invasiven Verabreichung geeigneter Wirkstoffen durch die Haut, insbesondere Antidiabetika. Transfersomen zeichnen sich gegenüber anderen für die topische Anwendung beschriebenen Liposomen durch eine verbesserte Penetrationsfähigkeit aus. Transfersomen sind in der Regel viel größer als herkömmliche mizellenartige Trägerformulierungen und unterliegen daher anderen Diffusionsgesetzen. Die Permeabilität ist keine lineare Funktion des Antriebsdruckes, wie bei Liposomen, d. h. bei Transfersomen nimmt die Permeabilität im Gegensatz zu Liposomen und anderen bekannten ähnlichen Trägersystemen bei steigendem Druck überproportional bzw. nichtlinear zu. Die gesteigerte Penetrationsfähigkeit wird durch ihre spezielle Zusammensetzung der Transfersomenmembran erreicht, die sie genügend elastisch (hyperflexibel) macht, um die Konstriktionen in der Barriere, z. B. in der Haut überwinden zu können. Die in EP 475160 und WO 9203122 beschriebenen Transfersomen weisen zu diesem Zweck in ihrer Membran einen Gehalt einer randaktiven Substanz auf, der bis zu 99 Mol-%, wenigstens jedoch 0,1 Mol-% des Gehalts entspricht, der zur Solubilisierung (d. h. vollständigen Destabilisierung) führt. Bei den in DE 44 47 287 beschriebenen Transfersomen wird das gleich durch eine Kombination zweier Komponenten erreicht, die sich in ihrer Löslichkeit im Suspensionsmedium im mindestens den Faktor 10 unterscheiden.

In WO 871938 sind "Transdermal patches" vorgeschlagen, bei denen Wirkstoffbeladene Lipidvesikel zusammen mit einem Gelbildner verwendet werden.

Penetrationsverstärker für die pflanzliche Kutikula sind in der Arbeit von Price (C.E. Price; 1981; in: The Olant Cuticle; D.F. Cutler, K.L. Alvin, C.E. Price, Herausgeber; Academic Press, New York; Seiten 237-252) zusammengefaßt.

Eine nicht-invasive Applikation erspart Arzt und Patienten die Unannehmlichkeiten und Risiken, die mit Injektionen und Infusionen verbunden sind. Es ist daher wünschenswert, auch flüchtige Stoffe nicht-invasiv anwenden zu können. Bei den bisherigen Inhalationsmethoden werden die Vorteile jedoch aufgewogen durch einen großen technischen Aufwand (Inhalationsstation), Unannehmlichkeiten für den Patienten (Inhalationsmaske) und einen hohen Wirkstoffverbrauch.

Analoges gilt in der Landwirtschaft, wo schon aus praktischen Gründen in großem Maßstab nur nicht-invasive Methoden in Frage kommen. Die bisherige Methode, die flüchtige Substanz der Atmosphäre zuzusetzen kann jedoch aus Gründen des Wirkstoffverbrauchs und des Umweltschutzes nur im Treibhaus sinnvoll eingesetzt werden. Der überwiegende Teil landwirtschaftlicher Nutzfläche liegt jedoch im Freien.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Präparat zu finden, das eine nicht-invasive Anwendung flüchtiger Stoffe erlaubt, ohne gleichzeitig einen großen technischen und Aufwand und einen hohen Wirkstoffverbrauch in Kauf nehmen zu müssen.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß der flüchtige Stoff in einem Präparat verabreicht wird, das nicht-flüchtig ist und

sich daher zur gezielten lokalen Anwendung eignet, und das durch die Verwendung von Permeationsverstärkern in der Lage ist den Stoff effektiv durch Barrieren bzw. Konstruktionen wie z. B. Haut, Schleimhäute und Organe zu transportieren. Dazu wird der Stoff entweder an den Penetrationsverstärker gebunden bzw. von ihm aufgenommen, oder er wird in vom Penetrationsverstärker eingeschlossener Flüssigkeit gelöst.

Die Erfindung bedeutet eine deutliche Abkehr von dem konventionellen Präparaten und Methode, bei der die Stoffe in flüchtiger Form verabreicht werden.

Herkömmliche nicht-flüchtige Präparationen, die keinen Permeationsverstärker enthalten, können den Stoff nicht in zufriedenstellender Weise transportieren. Beispiele sind wäßrige Lösungen oder die in EP 0864 329 vorgeschlagene perkutane Verabreichung von Xenon in Form einer Salbe oder Creme aus einer Fettemulsion oder Liposomen. Dies ist eine zunächst unerwartete Schwierigkeit, da die Stoffe in flüchtiger Form aufgrund ihrer geringen Molekülgröße Häute und ähnliche Hindernisse gut durchdringen können. Der Grund für das Versagen in nicht-flüchtigen Präparationen ist, daß die Träger (Wasser bzw. Fett) den Stoff gebunden halten, oder ihn zu einem großen Teil nicht in Richtung Barriere, sondern in Richtung der Umgebungsluft abgeben.

Eine erstaunlich einfache und universelle Lösung bietet der Einsatz von Penetrationsverstärkern. Es zeigt sich, daß sie hervorragend für den Transport von flüchtigen Stoffen geeignet sind. Das ist überraschend, denn man hätte erwarten können, daß die Penetrationsverstärker den Stoff bei der Wechselwirkung mit der Barriere in die Umgebungsluft freisetzen, oder daß durch den Stoff die Wirksamkeit des Penetrationsverstärkers beeinträchtigt wird. Insbesondere bei Lipiden ist bekannt, daß die Präsenz weiterer Stoffe ihre Eigenschaften stark verändern kann. Entgegen dieser Erwartung zeigen jedoch selbst lipidhaltige Permeationsverstärker, wie z. B. Transfersomen sehr gute Transporteigenschaften für flüchtige Stoffe.

Die erfindungsgemäße Präparation eignet sich zur Applikation unterschiedlichster flüchtiger Stoffe, insbesondere zu therapeutischen Zwecken. Die flüchtigen Stoffe können z. B. zu den folgenden Gruppen gehören: Beta-Blocker, Androgene, Antiandrogene, Stoffe mit antiparasitärer Wirkung, anabolische Wirkstoffe, Wirkstoffe zur systemischen Anästhesie oder Analgesie, Analeptika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antiarteriosclerotica, Asthmatica, Bronchospasmolytica, Antibiotica, Antidepressiva, Antipsychotica, Antiemetica, Antifibrinolytische Wirkstoffe, Anticonvulsiva, Stoffe die in den Cholinhaushalt eingreifen, Stoffe zur Beeinflussung, insbesondere Herabsetzung der Wirkung oder Konzentration von Histamin, Antihypertonica, Inhibitoren biologischer Aktivität, Antihypotonica, Antikoagulantien, Antimycotica, Antimyasthetica, Stoffe gegen Morbus Parkinson, Antiphlogistica, Antipyretica, Antirheumatica, Antiseptica, Atemanaleptika, Atemstimulanzien, Cardiotonica, Chemotherapeutica, Coronardilatoren, Alkylantien, Darmantiseptika, Diuretika, Stoffe zur Behandlung der Gicht, Glucocorticoide, Grippetherapeutica, Hämostatika, Hypnotika, Stoffe mit einer Wirkung zur Immunstimulation oder Immunsuppression, Stoffe zur Erzeugung von Immunglobulinen und sonstige immunologisch wirksame Substanzen, Kontrazeptiva, Kreislaufanaleptika, Lebertherapeutica, Stoffe mit Lichtschützender Funktion, Antimalariamittel, Mittel gegen Migräne oder Schizophrenie, Corticoide, Morphin-Antagonisten, Mittel zur Muskelrelaxation, Narkotika, Stoffe mit neuraltherapeutischer Wirkung, Neuroleptika, Neurotransmitter oder deren Antagonisten, Ophthalmika, Parasympathicomimetika, Mittel zur Behandlung der Psoriasis und/oder Neurodermitis, Pupillenerweiternde Mit-

tel, psychostimulierende Mittel, Rhinologika, Schlafmittel, Sedative oder Beruhigungsmittel, Spasmolytika, Sympathicomimetika, Tuberkulostatika, Urologika, Vasoconstrictoren, Vasodilatoren, Venenmittel, Virustatika, Mittel zur Wundbehandlung, Stoffe die toxisch wirken oder Toxine sind, wachstumsbeeinflussende Substanzen, Fungizide, Herbizide, Pestizide, Insektizide, Pflanzenhormone, Pheromone, biologische Extrakte oder Stoffe, die auf oder in der Barriere, z. B. der Haut, eine Schutzschicht gegen Gift, Licht-, UV-Gamma- oder sonstige Strahlung oder gegen biologische Schadstoffe wie Viren, Bakterien, Toxine usw. bilden. Die Stoffe können dabei die schädliche Wirkung chemisch, biologisch oder biochemisch hemmen, oder aber die Penetration solcher Schadstoffe verringern oder verhindern.

Allgemein können erfindungsgemäße Präparate einen oder mehrere flüchtige Stoffe, auch in Kombinationen mit anderen, auch nichtflüchtigen Stoffen (insbesondere den in EP 0475160 genannten Wirkstoffen) umfassen.

Lipidhaltige Penetrationsverstärker werden bevorzugt, insbesondere Transfersomen. Darüber hinaus werden bei wasserlöslichen flüchtigen Stoffen die in der Arbeit von Aungst angegebenen Penetrationsverstärker (Aungst et al.; 1986; Int. J. Pharm. 33; Seiten 225 bis 234) bevorzugt, bei Pflanzen die von Price angegebenen (C.E. Price; 1981; in: The Olant Cuticle; D.F. Cutler, K.L. Alvin, C. E. Price, Herausgeber; Academic Press, New York; Seiten 237-252). Natürlich kann das erfindungsgemäße Präparat auch in Kombination mit anderen Verfahren zur Penetrationsverstärkung eingesetzt werden, z. B. Jetinjection (Siddiqui & Chien; 1987; Crit. Rev. Ther. Drug Carrier. Syst. 33; 195-208) oder elektrische Felder (Burnett & Ongpipattanakul; 1987; J. Pharm. Sci. 76; 765-773).

Die Verabreichung von flüchtigen Stoffen, insbesondere Gasen, mit Hilfe von Penetrationsverstärkern eröffnet eine Vielzahl neuer, unerwarteter Möglichkeiten in der Human- und Tiermedizin, der Dermatologie, Anästhesie, Schmerztherapie, der Kosmetik, Biologie, Biotechnologie, Agrartechnologie und anderen Gebieten. Für gewöhnlich sind der flüchtige Stoff und der Penetrationsverstärker in einem Lösungsmittel (bevorzugt Wasser) gelöst bzw. liegen im Falle von lipodhaltigen Penetrationsverstärkern als Suspension in einem Lösungsmittel (bevorzugt Wasser) vor. So können zum Beispiel Gele, Cremes, Lösungen zum Aufstreichen, Nasen- und Körpersprays sowie Inhalationslösungen hergestellt werden, mit denen flüchtige und/oder gasförmige Substanzen gezielt lokal appliziert werden können. Wie sich diese verschiedenen Darreichungsformen durch geeignete Zusatzstoffe wie Gelbildner und durch die Wahl des Lipid/Wasser Verhältnis in Suspensionen herstellen lassen erfährt der Fachmann.

Auch "Transdermal patches" wie in WO 871938 vorgeschlagen sind realisierbar oder allgemein Pflaster, auf welche das erfindungsgemäße Präparat auf der dem Körper zugewandten Seite aufgebracht ist, z. B. als Gel oder als Lösung in einem Schwamm oder in einer teildurchlässigen Flüssigkeitsreservoir. Das Pflaster ist bevorzugt nicht luftdicht, um ein Verdunsten des Lösungsmittels bei der Anwendung zu erlauben.

In einer bevorzugten Ausführung wird ein lipophiler Stoff (insbesondere ein Edelgas, insbesondere Xenon) in einer Präparation mit einem lipidhaltigen Penetrationsverstärker (insbesondere Transfersomen) zum Einsatz. Dies erlaubt erstmals eine wirtschaftliche nicht-invasive Anwendung des Anästhetikums Xenon. Bevorzugte Xenon-Konzentration liegen zwischen 0,1 bis 20, insbesondere 0,3 bis 10, insbesondere 0,3 bis 2, insbesondere 1 bis 5 mL Xenon pro mL Präparat.

Eine weitere bevorzugten Ausführung der Erfindung umfasst mindestens ein Inhalationsnarkotikum wie etwa Halotan, Chloroform, Diethylether, Methoxyfluran, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Divinylether, Ethran, Xenon und/oder Lachgas.

Darüber hinaus kann das Präparat in dieser Ausführung weitere pharmakologisch wirksame Substanzen umfassen, wie intravenöse Sedativa oder Anästhetika. Das Präparat kann ganz allgemein auch weitere Anästhetika, Analgetika, Muskelrelaxanzien oder Sedative enthalten, z. B.

– Barbiturate (Barbital, Phenobarbital, Pentobarbital, Secobarbital, Hexobarbital und Thiopental) oder Opioide;

– mindestens ein Analgetika wie Morphine (Hydromorphon, Oximorphon, Codein, Hydrocodon, Thebicon, Thebain und Heroin) und synthetische Derivate des Morphins wie Pethidin, Levomethadon, Dextromoramid, Pentazocin, Fentanyl, Alfentanil, Anthranilsäurederivate (Flufenaminsäure, Mefenaminsäure), Acrylsäurederivate (Diclofenac, Tolmetin, Zomepirac), Acrylpropylsäurederivate (Ibuprofen, Naproxen, Phenopropfen, Ketoprofen), Indol- und Indenessigsäurederivate (Indometacin, Sulindac);

– mindestens ein Muskelrelaxanz, insbesondere Baclofen, Carisoprodol, Chlordiazepoxid, Chlormezanone, Chloroxazon, Dantrolen, Diazepam, Phenylramidol, Meprobamat, Phenprobamat, Orfenadrin);

– mindestens ein Sedativ, wie Benzodiazepinderivate (Triazolam, Lormetazepam, Clotiazepam, Flurazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam).

Bevorzugt handelt es sich hierbei um 2,6-Diisopropylphenol; beispielsweise in einer Konzentration zwischen 1,5 und 20 mg/mL, oder Etomidat in einer Konzentration zwischen 0,1 und 2 mg/mL.

Die bevorzugte Darreichungsformen sind eine Lösung zum Inhalieren oder Sprühen (Nasen- oder Körperspray), sowie ein Pflaster. Durch die gezielte Applikation des Wirkstoffes die so möglich ist, gepaart mit der hohen Transporteffizienz der Penetrationsverstärker kann die nötige Wirkstoffmenge drastisch reduziert werden. Das erfindungsgemäße Präparat eignet sich zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Anästhesie, insbesondere auch einer Lokalanästhesie, zur Inflamations- und Schmerztherapie, insbesondere auch der topischen. Die einfache Anwendung erleichtert die Akutbehandlung eines Herzinfarkts und eignet sich auch besonders in der Katastrophenmedizin. Das erfindungsgemäße Präparat bringt des heiteren auch Erleichterung in Fällen, die eine wiederholte Anwendung erfordern, z. B. bei chronischen Schmerzen.

Es ist auch denkbar, das Gas nach der Methode aus US 5334381 als Gasblase in die Penetrationsverstärker einzukapseln, die aus in einem flüssigen Medium suspendierten Flüssigkeitstropfen mit membranartiger Hülle (insbesondere Transfersomen) bestehen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführung wird ein Penetrationsverstärker eingesetzt, der Fluorcarbone umfaßt, bevorzugt 20 w/v-% bis 125 w/v-%, beispielsweise mehrfach fluorierte Bisalkylethene, cyclische Fluorkohlenstoffverbindungen (z. B. Fluordakalin und/oder Perfluor-dekalin), fluoriertes Adamantan, perfluorierte Amnine (z. B. fluoriertes Tripropylamin und/oder fluoriertes Tributylamin), Perfluorcarbone (z. B. 1-Bromheptadecafluorooctan $C_8F_{17}Br$, 1-Brompenta-decafluorheptan $C_7F_{15}Br$ und/oder 1-bromtri-decafluorhexan $C_6F_{13}Br$). Darüber hinaus kommen weitere Verbindungen in Frage wie u. a. perfluoralkylierte Ether und Polyether, z. B. $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2OCF(CF_3)_2$, $(CF_3)_2$

$CFO(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)$, $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2F$, $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_3F$ und $(C_6F_{13})_2O$. Weiter sind chlorierte Derivate der zuvor erwähnten Perfluorcarbone einsetzbar. Diese Substanzen transportieren besonders gut Sauerstoff und sind außerdem für intrapulmonale Anwendungen geeignet.

Eine weitere bevorzugte Ausführung betrifft den Einsatz bei Pflanzen, insbesondere Nutzpflanzen. Das erfindungsgemäße Präparat liegt als Lösung oder wäßrige Suspension vor, die den Penetrationsverstärker umfaßt sowie ein Gas oder einem anderen flüchtigen Stoff, der bei den Pflanzen eine erwünschte, z. B. wachstumsbeeinflussende Wirkung hat und insbesondere Insektizid, ein Pestizid, ein Herbizid oder ein Fungizid ist. Denkbar ist auch Lockstoffe auf diese Weise zu verabreichen. Die Suspension wird genauso wie (gegebenenfalls auch zusammen mit) anderen flüssigen Dünge- oder Pflanzenschutzmitteln auf die Pflanzen aufgebracht. Damit ist zum ersten Mal die Anwendung solcher Wirkstoffe bei Pflanzen im Freien möglich.

Das folgende Beispiel illustriert die Erfindung, ohne sie einzuschränken:

Als Penetrationsverstärker werden Transfersomen eingesetzt, z. B. mit der Zusammensetzung
3,49 g Phosphatidylcholin aus Sojabohnen (PC-Anteil > 95%)

636 mg Ölsäure (Ölsäure-Anteil > 95%)

10 mM Hepes

Zu Lipid und Ölsäure werden 45 mL Puffer gemischt. Der pH-Wert wird auf 7.2 bis 7.3 eingestellt. Nach 6-tägiger Inkubation bei 4°C werden die Liposomen beschallt, bis ihr mittlerer Durchmesser ca. 0.2 Mikrometer beträgt. Die Lösung wird dann in einem Becherglas vorgelegt und durch Durchleiten von Xenongas mit diesem beladen.

Patentansprüche

1. Präparat zum Transport eines oder mehrerer flüchtiger Stoffe durch Barrieren und/oder Konstrictionen, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat mindestens einen Permeationsverstärker umfaßt.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Permeationsverstärker mindestens eine amphiphile Komponente, insbesondere ein Lipid, umfaßt.
3. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat Transfersomen als Penetrationsverstärker umfaßt.
4. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe lipophil ist.
5. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe pharmakologisch wirksam ist.
6. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Präparat auf mindestens einem der Gebiete Anästhesie, Sedierung, Algiesie, Muskelrelaxation und/oder Inflamations-therapie eingesetzt wird.
7. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei mindestens einem der flüchtigen Stoffe um ein Anästhetikum handelt.
8. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei mindestens einem der flüchtigen Stoffe um Xenon handelt.
9. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei mindestens einem der flüchtigen Stoffe um Stickstoffmonoxyd handelt.

10. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe an den Penetrationsverstärker gebunden oder von ihm aufgenommen ist.
11. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe in vom Penetrationsverstärker eingeschlossenen Flüssigkeit gelöst ist. 5
12. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe als Gasblase von der Membran des Penetrationsverstärkers eingekapselt ist. 10
13. Präparat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es als Creme oder Gel vorliegt. 15
14. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es als wäßrige Emulsion vorliegt.
15. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Inhalation verabreicht wird. 20
16. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe eine wachstumsbeeinflussende Substanz für Lebewesen ist. 25
17. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe biozide Eigenschaften hat, insbesondere als Insektizid, Pestizid, Herbizid oder Fungizid.
18. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der flüchtigen Stoffe eine Lockstoff ist. 30

35

40

45

50

55

60

65

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84